

ン 502mg を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 491mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 134mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83-1.96 (4H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.20-3.56 (10H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.30-4.54 (2H, m), 4.50-4.54 (1H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=5.1, 0.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.73 (1H, brs)。

#### 実施例 183

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 740mg 及び 1-(5-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 516mg を用い、実施例 154 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 772mg を白色粉末として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.86-1.98 (1H, m), 2.45-2.60 (5H, m), 2.83-3.25 (3H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.60-3.79 (5H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.40-4.85 (3H, m), 6.58 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物 744mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 202mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.28-2.39 (1H, m), 2.97-

3. 16 (3H, m), 3. 35-4. 10 (13H, m), 4. 47-4. 76 (3H, m), 7. 11 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 98 (1H, d, J=9. 3, 2. 1Hz), 8. 57 (1H, d, J=2. 1Hz), 9. 25 (1H, brs), 10. 91 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{23}$ -32 (c 1. 0, H<sub>2</sub>O).

#### 実施例 184

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 12. 9g を N-メチル-2-ピロリドン 130 mL に懸濁させ、2-クロロ-5-トリフルオロメチルビリジン 9. 08g の N-メチル-2-ピロリドン 30 mL 溶液を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去して 1-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ピペラジン 11. 5g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 462mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 379mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 368mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 276mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 20-2. 48 (1H, m), 2. 87-5. 00 (19H, m), 7. 14 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 92 (1H, dd, J=9. 3, 2. 4Hz), 8. 49 (1H, d, J=0. 6Hz).

#### 実施例 185

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-ニトロ-2-ビリジル)-1-ピペラ

ジニル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-5-ニトロピリジン 7.93 g を用い、実施例 184 (1) と同様の手法により 1-(5-ニトロ-2-ピリジル) ピベラジン 9.3 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 416 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 754 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 693 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 475 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.00-2.34 (1H, m), 2.75-4.10 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例 186

1-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} ピロリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(5-ニトロ-2-ピリジル) ピベラジン [実施例 185 (1) の生成物] 625 mg 及び参考例 14 の表題化合物 565 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 1-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} ピロリジン 632 mg を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 522 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 2.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄して表題化合物 395

mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70–2.04 (4H, m), 2.09–2.36 (1H, m), 2.86–3.07 (1H, m), 3.20–5.00 (14H, m), 7.11 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=9.6, 3.0\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, brs), 10.80 (1H, brs).

#### 実施例187

3- {(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物340mg及び1-(5-クロロ-2-ピリジル)ピベラジン268mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン421mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物418mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物262mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.31 (1H, m), 2.97–4.40 (16H, m), 4.47–4.73 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.57 (1H, brs).

#### 実施例188

3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-キノリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物488mg及び1-(2-キノリル)ピベラジン416mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-キノリル)-1-ピ

ペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン724mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物720mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物560mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.30 (1H, m), 2.96-3.17 (3H, m), 3.64-4.40 (13H, m), 4.47-4.76 (3H, m), 7.50 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.15-8.20 (1H, m), 8.44 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, brs), 10.68 (1H, brs)。

#### 実施例189

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ビペラジン13.2gを140℃で加熱融解させ、4-クロロキノリン2.5gを加え、140℃で30分間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出して1-(4-キノリル)ビペラジン3.45gを淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物469mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン995mgを得た。

(3) 上記化合物995mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物392mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16-2.40 (1H, m), 2.70-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.37 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.85

(1H, d, J=6.9 Hz).

#### 実施例 190

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 606 mg 及び 1-(1-イソキノリル)ピペラジニン 692 mg を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 216 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 215 mg を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 99 mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25-2.30 (1H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.59-3.95 (12H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.49-4.77 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.25 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 191

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 0.655 g 及び 1-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 0.735 g を用い、実施例 162 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.23 g を淡黄色粉末として

得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.55-1.64 (1H, m), 2.60-2.78 (5H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.33-3.38 (4H, m), 3.67-3.85 (3H, m), 4.04-4.69 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.70 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81-7.87 (1H, m), 8.07 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.23g を用い、実施例 162 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.28-2.38 (1H, m), 3.00-3.18 (3H, m), 3.48-4.15 (13H, m), 4.48-4.78 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.11-8.16 (2H, m), 9.23 (1H, brs), 10.68 (1H, brs);  $[\alpha]_D^{24} -32$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

#### 実施例 192

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズオキサゾール 7.68g 及びピペラジン 12.9g を用い、実施例 168 (1) と同様の手法により 1-(2-ベンズオキサゾリル) ピペラジン 2.4g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 610mg 及び参考例 12 の表題化合物 601mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンズオキサゾリル)-1-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 526mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 416mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 286mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.25–4.35 (13H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.10 (1H, td,  $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=7.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例 193

3-[(2S, 4S)-4-{4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成  
(1) 2-クロロベンゾチアゾール 8.48 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 10.9 g を得た。

(2) 上記化合物 482 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-{4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル}-1-tert-ブトキシカルボニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 798 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 606 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により 表題化合物 591 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20–2.44 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.35–4.30 (13H, m), 4.42–4.82 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

#### 実施例 194

3-[(2S, 4S)-4-{4-(ベンズ-2-オキサ-1, 3-ジアゾール-5-イル)-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-



## チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 5-クロロベンゾフラザン0.500g及びピベラジン2.79gを用いて、実施例189(1)と同様の手法により1-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)ピベラジン0.433gを得た。

(2) 上記化合物433mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-4-[4-(ベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-5-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1,3-チアゾリジン}500mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物438mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物409mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.40 (1H, m), 2.80-4.30 (16H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=9.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ).

## 実施例195

3-{(2S,4S)-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピベラジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物454mg及び1-(4-ニトロベンゾイル)ピベラジン426mgを用い、実施例162(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピベラジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン500mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物496mgを用い、実施例162(2)と同様の手法により表題化合物242mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.15-2.22 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.07-3.93 (15H, m), 4.46-4.73 (3H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (2H, d

,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.63 (1H, brs)

#### 実施例 196

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) ホモヒペラジン 15.0 g を N-メチル-2-ピロリジン 50 mL に溶解し、4-フルオロニトロベンゼン 7.06 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取して N-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン 10.9 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 443 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 429 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物 398 mg を用い、実施例 161 (2) と同様の手法により表題化合物 118 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.80-2.60 (3H, m), 2.70-4.20 (12H, m), 4.38-4.78 (3H, m), 6.89 (2H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ), 8.09 (2H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ).

#### 実施例 197

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 5.00 g 及びホモヒペラジン 20.7 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 60℃にて反応することにより N-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン 6.11 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.83 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.703 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパベン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.35 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.21 g を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19-2.49 (3H, m), 2.96-3.19 (3H, m), 3.30-4.28 (13H, m), 4.48-4.76 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.67 (1H, t, J=7.6Hz), 7.83 (1H, t, J=7.6Hz), 8.05-8.10 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.51 (1H, brs)

#### 実施例 198

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ピペラジンエタノール 147 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 354 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 350 mg を用い、実施例 132 (2) と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.0 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 158 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91 (1H, m), 2.78-3.93 (20H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 8.97 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

## 実施例 199

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ビバロイル-1-ビペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 25.0 g を用い、参考例 9 及び参考例 12 と同様の手法により 3-( (2S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 10.9 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.05 g 及び 1-tert-ブトキシカルボニルビペラジン 2.48 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ビペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 4.64 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g を実施例 132 (2) と同様の手法により脱保護した。溶媒を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ビペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.10 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 405 mg 及びトリエチルアミン 170  $\mu$ L をクロロホルム 4 mL に溶解し、室温にてビバロイルクロリド 126  $\mu$ L を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ビバロイル-1-ビペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 430 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 423 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、チオアニソール 0.6 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、HPLC にて精製した。このものを 4 mol/L 塩酸-酢酸エチルにて塩酸塩とすることにより表題化合物 95 mg を白色粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (9H, s), 2.12-2.33 (1H, m), 2.85-4.05 (16H, m), 4.48-4.73 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs)。

#### 実施例200

3-[ (2S, 4S) -4-(4-メトキシカルボニル-1-ヒペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-ヒペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン [実施例199 (3) の生成物] 405mg 及びクロロ炭酸メチル 79  $\mu\text{L}$  を用い、実施例199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニル-1-ヒペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 413mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 407mg を用い、実施例199 (5) と同様の手法により 表題化合物 43mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.13-2.43 (1H, m), 2.85-4.05 (16H, m), 3.63 (3H, s), 4.47-4.74 (3H, m), 9.08 (1H, brs), 10.73 (1H, brs)。

#### 実施例201

3-[ (2S, 4S) -4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ヒペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例199 (3) の生成物 405mg 及びクロロ炭酸イソブチル 133  $\mu\text{L}$  を用い、実施例199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-イソブチロキシカルボニル-1-ヒペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 421mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 416 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 59 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.81–1.97 (1H, m), 2.19–2.39 (1H, m), 2.90–4.20 (16H, m), 3.83 (2H, d,  $J=6.5$  Hz), 4.47–4.74 (3H, m), 9.12 (1H, brs), 11.07 (1H, brs) .

#### 実施例 202

3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成  
(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 217 mg 及び参考例 12 の表題化合物 307 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 500 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 490 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 399 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10–2.30 (1H, m), 1.70–4.20 (16H, m), 4.46–4.73 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.31–7.42 (5H, m), 9.06 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.50 (1H, brs) .

#### 実施例 203

3-[ (2S, 4S) -4-(4-シクロヘキシルアミノカルボニル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及びシクロヘキシルイソシアネート 127  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-[ (2S, 4S) -1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-シクロヘキシルアミノカルボ

ニル-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 296 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 296 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 85 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00-1.29 (5H, m), 1.53-1.80 (5H, m), 2.12-2.32 (1H, m), 2.80-4.20 (17H, m), 4.47-4.73 (3H, m), 6.48 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.65 (1H, brs), 12.18 (1H, brs).

#### 実施例 204

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2, 6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例 199 (3) の生成物 405 mg 及び 2, 6-ジメチルフェニルイソシアネート 142  $\mu\text{L}$  を用い、実施例 199 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(2, 6-ジメチルフェニル)アミノカルボニル-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 517 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 503 mg を用い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 166 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15 (6H, s), 2.09-2.29 (1H, m), 2.85-4.20 (16H, m), 4.48-4.73 (3H, m), 7.04 (3H, m), 8.16 (1H, s), 9.07 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

#### 実施例 205

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.22 g 及びトリエチルアミン 2.0 mL をジクロロメタン 100 mL に溶解し、8-キノリンスルホニルクロリド 2.71 g を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン 20 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(8-キノリンスルホニル)ピペラジン 0.73 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.725 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.714 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-キノリンスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.34 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.34 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.56 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01-2.21 (1H, m), 2.80-3.95 (16H, m), 4.43-4.72 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.3, 4.2$  Hz), 7.79 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 8.35-8.40 (2H, m), 8.58 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 9.00 (1H, brs), 9.06 (1H, dd,  $J=4.2, 1.7$  Hz), 10.60 (1H, brs).

#### 実施例 206

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・4 塩酸塩の合成

(1) 1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピペラジン 1.47 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.30 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法によ



り 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.68g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.68g をジクロロメタン 30mL に溶解し、室温にてビベリジン 1.5mL を加えて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-ビベラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 206mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 202mg 及び 1-エトキシカルボニル-4-ビベリドン 90μL を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-エトキシカルボニル-4-ビベリジニル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 168mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 168mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 113mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.01-2.21 (2H, m), 2.70-4.20 (21H, m), 4.04 (2H, q, J=7.1Hz), 4.47-4.73 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 11.46 (1H, brs) .

#### 実施例 207

3-[(2S, 4R)-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-[(2S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン (参考例 15 の表題化合物) 1g を N-メチル-2-ピロリドン 20mL に溶解し、N, N-ビス[2-[ (メチルスルホニル) オキシ] エチル]-4-ニトロアニリン 1.27g 及

びN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.73 mLを加え、80℃で24時間加熱撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4R)-1-tert-butyl-4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl}カルボニル}-1, 3-チアゾリジンを得た。

(2) このものをメタノール20 mL及びクロロホルム10 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル10 mLを加え、2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基161 mgを得た。このものをエタノール5 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル0.21 mLを加え、溶媒を減圧下で留去することにより表題化合物128 mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.46 (1H, m), 2.75-2.99 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-4.30 (13H, m), 4.40-5.07 (3H, m), 7.16 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例208

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl}カルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例12の表題化合物450 mg及び1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン414 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-piperidinyl]-2-pyrrolidinyl}カルボニル}-1, 3-チアゾリジン772 mgを白色固体として得た。

(2) 上記化合物766 mgをメタノール5 mLに溶解し、1.1 mol/L塩酸-メタノール14 mLを加え、室温下4日間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮

し、残渣に酢酸エチル加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 680 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27–2.40 (1H, m), 2.96–4.16 (16H, m), 4.46–4.77 (3H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.8$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$ ), 9.22 (1H, brs), 10.73 (1H, brs).

#### 実施例 209

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-シアノ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ビベラジン 125 g を 150°C で加熱融解し、2-クロロ-3-シアノビリジン 20.0 g を加え、110°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-シアノ-2-ビリジル)ビベラジン 24.2 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.621 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-シアノ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.42 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83–1.97 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.72 (4H, m), 2.82–3.22 (3H, m), 3.33 (1H, t,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 3.35–4.14 (7H, m), 4.38–4.79 (3H, m), 6.76 (1H, dd,  $J=7.6, 4.7\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=4.7, 1.7\text{Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.42 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾

取することにより表題化合物 1.00 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26–2.40 (1H, m), 2.93–3.18 (3H, m), 3.2–4.8 (1.6H, m), 7.09 (1H, dd,  $J=7.7, 4.8$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=7.7, 1.9$ ), 8.49 (1H, dd,  $J=4.8, 1.9$ ), 9.16 (1H, brs), 11.02 (1H, brs), 12.7 (1H, brs)。

#### 実施例 210

3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン 20.0 g を 140°C で加熱融解し、2, 3-ジクロロピリジン 3.42 g を加え、120°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-クロロ-2-ピリジル)ピペラジン 4.68 g を茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 0.712 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.41 g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.84–1.99 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.53–2.73 (4H, m), 2.79–3.18 (3H, m), 3.28–3.45 (5H, m), 3.58–4.12 (3H, m), 4.38–4.78 (3H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=7.7, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ )。

(3) 上記化合物 1.40 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 4 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取す

ることにより表題化合物 1. 14 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.43 (1H, m), 2.95–3.18 (3H, m), 3.2–4.2 (13H, m), 4.45–4.80 (3H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=7.8, 4.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.96 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

#### 実施例 211

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチン酸エチル 1.12 g を DMF 30 mL に溶解し、1-tert-ブトキシカルボニルビベラジン 1.24 g と炭酸カリウム 1.00 g を加え、80°C にて 18 時間攪拌した。反応液に水 100 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 50 mL を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)ビベラジン 1.17 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.17 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.47 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 2.07 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 1.06 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.23-2.43 (1H, m), 2.92-4.90 (19H, m), 4.28 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=9.1, 2.3\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

#### 実施例 212

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-2-ビリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩 [実施例 211 (2) の生成物] 1.00g に 6mol/L 塩酸を加え、2時間還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を HPLC にて精製した。このものを 4mol/L 塩酸-1, 4-ジオキサンにて塩酸塩とすることにより表題化合物 158mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.21-2.41 (1H, m), 2.90-4.90 (19H, m), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).

#### 実施例 213

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ビリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 6-クロロニコチンアミド 5.00g 及びピベラジン 27.6g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃ にて反応することにより 1-(5-

カルバモイル-2-ピリジル) ピペラジン 0.41 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 370 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 350 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 347 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 332 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.81-2.01 (1H, m), 2.93-4.10 (14H, m), 4.28-4.75 (5H, m), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, brs), 7.91 (1H, brs), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 10.87 (1H, brs), 12.51 (1H, brs)。

#### 実施例 214

3- { (2S, 4R) -4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 参考例 11 の表題化合物 1.74 g 及びトリエチルアミン 1.0 mL をジクロロメタン 35 mL に溶解し、氷冷下メタンスルホンクロリド 0.49 mL を滴下し、3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホンオキシ-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 2.03 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.10 g 及び 1-(5-シアノ-2-ピリジル) ピペラジン 1.12 g を 1-メチル-2-ピロリドン 20 mL に溶解し、90℃にて 12 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮

し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 3- { (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 170mg を得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 2.07-2.20 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.81-4.00 (2H, m), 4.45-4.83 (3H, m), 6.59 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=9.3, 1.9\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )。

(3) 上記化合物 150mg をテトラヒドロフラン 40mL に懸濁させ、4mol/L 塩酸-酢酸エチル 40mL を加え、55℃で5時間撹拌した。放冷後、析出した固体を濾取することにより表題化合物 130mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26-2.45 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.01-3.27 (3H, m), 3.28-3.94 (8H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.38-4.77 (3H, m), 4.84-5.01 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.22 (1H, brs)。

#### 実施例 215

3- { (2S, 4S) - 4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ビペラジン 40g を 140℃で加熱融解し、2, 3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルビリジン 10g を加え、120℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ビペラジン 12.8g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.956g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901g を用い



、実施例7.0(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.64gを白色固体として得た:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41(4.5H, s), 1.46(4.5H, s), 1.83-1.98(1H, m), 2.38-2.50(1H, m), 2.52-2.70(4H, m), 2.78-3.19(3H, m), 3.33(1H, t, J=10.1Hz), 3.47-4.13(7H, m), 4.37-4.81(3H, m), 7.75(1H, s), 8.38(1H, s)。

(3)上記化合物1.64gをエタノール4mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール4mLを加え、室温下5日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物1.20gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30-2.47(1H, m), 2.92-4.2(16H, m), 4.45-4.78(3H, m), 8.31(1H, d, J=1.9Hz), 8.63(1H, d, J=1.9Hz), 9.15(1H, brs), 10.77(1H, brs), 12.6(1H, brs)。

#### 実施例216

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1)5, 6-ジクロロニコチン酸4.90gをエタノール40mLを溶解し、氷冷下塩化チオニル2.0mLを加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより5, 6-ジクロロニコチン酸エチル4.85gを白色固体として得た。

(2)ピペラジン19.0gを140℃で加熱融解させ、上記化合物4.80gを加え、120℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)ピペラジン5.64gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物5.12g及び参考例12の表題化合物4.75gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン7.53gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.3Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 4.32-4.78 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=1.8Hz), 8.74 (1H, d, J=1.8Hz)。

(4) 上記化合物1.00gをジクロロエタン10mLに溶解し、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温下3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル10mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2.25mLを加え、室温下1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.82gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.26-2.40 (1H, m), 2.93-3.18 (3H, m), 3.25-4.15 (13H, m), 4.32 (2H, q, J=7.1Hz), 4.4-4.78 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=2.0Hz), 8.73 (1H, d, J=2.0Hz), 9.16 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.5 (1H, brs)。

#### 実施例217

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

## ジン・3塩酸塩の合成

(1) 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン [実施例216(3)の生成物] 6.49gをエタノール30mLに溶解し、水酸化リチウム0.59gの水溶液30mLを加え、室温下19時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、濃縮液を酢酸エチルで洗浄し、1mol/L塩酸を加えた。析出した固体を濾取することにより3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン2.64gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (4.5H, s), 1.41 (4.5H, s), 1.97-2.15 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 2.95-4.25 (15H, m), 4.40-4.76 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 11.40 (1H, brs)。

(2) 上記化合物500mgを用い、実施例216(4)と同様の手法により表題化合物437mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1H, m), 2.94-3.18 (3H, m), 3.2-4.8 (16H, m), 8.17 (1H, d, J=2.0Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 9.16 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.60 (1H, brs)

## 実施例218

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン [実施例217(1)の生成物]

] 2.63 gと塩化アンモニウム0.54 gをDMF 30 mLに溶解し、N-メチルモルホリン1.1 mL、HOBt 1.53 g及びEDCの塩酸塩1.15 gを順次加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン2.50 gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.84-1.98 (1H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.18 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.45-4.13 (7H, m), 4.38-4.78 (3H, m), 5.87 (1H, brs), 6.17 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz)。

(2) 上記化合物683 mgをエタノール2 mLに溶解し、4.1 mol/L塩酸-エタノール2 mLを加え、室温下22時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物616 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26-2.42 (1H, m), 2.92-4.3 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.26 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)。

#### 実施例219

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-クロロ-5-シアノ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ビロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン  
・3塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-3-クロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-

ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例218(1)の生成物] 1000mgとイミダゾール195mgをピリジン10mLに溶解し、氷冷下オキシ塩化リン0.35mLを加え、室温下13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-クロロ-5-シアノ-2-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン628mgを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.45 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.33 (1H, t, J=10.0Hz), 3.53-4.13 (7H, m), 4.37-4.82 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=1.9Hz), 8.37 (1H, d, J=1.9Hz)。

(2) 上記化合物622mgを酢酸エチル1.5mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル1.5mLを加え、室温下14時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して白色固体を得た。そのものを酢酸エチル6mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル0.9mLを加え、室温下1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物388mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.26 (1H, m), 2.90-4.2 (16H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=1.9Hz), 8.69 (1H, d, J=1.9Hz), 9.13 (1H, brs), 10.81 (1H, brs), 12.57 (1H, brs)。

#### 実施例220

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ビリジル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩

## 酸塩の合成

(1) ビペラジン 24.0 g を 140℃ で加熱融解し、2, 3, 5-トリクロロピリジン 5.00 g を加え、120℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)ビペラジン 6.43 g を褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 0.832 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.35 g を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.78-3.22 (3H, m), 3.28-3.44 (5H, m), 3.62-4.14 (3H, m), 4.38-4.80 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2Hz)。

(3) 上記化合物 1.34 g をエタノール 3.5 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3.5 mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.10 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.38 (1H, m), 2.90-4.15 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=2.3Hz), 8.73 (1H, d, J=2.3Hz), 9.13 (1H, brs), 10.84 (1H, brs), 12.55 (1H, brs)。

## 実施例 221

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)ビペラジン 0.766 g 及び参

考例 12 の表題化合物 0.901 g を使い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.53 g を白色固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-1.98 (1H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.55-2.72 (4H, m), 2.83-3.21 (3H, m), 3.28-3.45 (5H, m), 3.62-4.14 (3H, m), 4.38-4.81 (3H, m), 8.33 (2H, s)。

(2) 上記化合物 1.53 g を酢酸エチル 7.5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 7.5 mL を加え、室温下 13 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.64 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27-2.43 (1H, m), 2.95-4.2 (16H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 8.52 (2H, s), 9.14 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.6 (1H, brs)。

#### 実施例 222

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 5.02 g を DMF 90 mL に溶解し、室温にてジケテン 2.50 mL を加え、1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 6.26 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 6.24 g をエタノール 500 mL に溶解し、室温にてフェニルヒドラジン 2.27 mL とメタンスルホン酸 350  $\mu\text{L}$  を加え、14 時間攪拌

した。反応液にピリジン6 mLを加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン250 mLに溶解し、室温にてオキシ塩化リン5.0 mLを加え、20時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加えてpHを3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン935 mgを油状物として得た。

(3) 上記化合物935 mgをジクロロメタン10 mLに溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸5 mLを加えて1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水50 mLを加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で留去することにより1-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン584 mgを褐色粉末として得た。

(4) 上記化合物584 mg及び参考例12の表題化合物604 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン846 mgを淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物844 mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物751 mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17 (3H, s), 2.18-2.38 (1H, m), 2.90-4.10 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 5.93 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.79 (2H, m), 9.09 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

#### 実施例223

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-



## チアソリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン [実施例222(1)の生成物] 3.92gをエタノール300mLに溶解し、室温にてtert-ブチルヒドラジン塩酸塩1.81gとモレキュラーシーブス3A 10gを加え、15時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン200mLに溶解し、室温にてオキシ塩化リン3.0mLを加えて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に希塩酸を加えてpHを3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-tert-ブチル-3-メチル-5-ピラゾリル)ピペラジン886mgを油状物として得た。

(2) 上記化合物880mgを用い、実施例222(3)と同様の手法により1-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)ピペラジン607mgを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物0.607g及び参考例12の表題化合物0.781gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-1-tert-ブチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン1.17gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物1.17gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.902gを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.56 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.27-2.47 (1H, m), 2.90-4.20 (16H, m), 4.48-4.78 (3H, m), 6.00 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 11.12 (1H, brs), 12.49 (1H, brs).

## 実施例224

3- { (2S, 4S) -4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-  
 ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩  
 酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン5.00gをアセトン50mLに溶解し、氷冷下イソチオシアン酸フェニル2.9mLを加え、室温下で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより1-(アニリノカルボチオイル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン5.08gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物5.07gをメタノール100mLとジクロロメタン20mLに溶解し、ヨウ化メチル1.4mLを加え、室温下で17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-[メチルチオ]フェニルイミノメチル]ピペラジン5.71gを微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物3.00g及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール1.8mLをピリジン15mLに溶解し、100℃で2日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を2mol/L塩酸30mLに溶解し、100℃で2時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.16gを褐色油状物として得た。

(4) 上記化合物1.16gをメタノール30mLに溶解し、10%パラジウム/炭素232mgの存在下、1気圧の水素下室温にて20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより1-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン0.742gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物0.740g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い

、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.30 g を白色固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.75-1.92 (1H, m), 2.36-2.57 (5H, m), 2.74-2.89 (1H, m), 2.93-3.17 (6H, m), 3.25 (1H, t,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 3.60-4.08 (3H, m), 4.34-4.77 (3H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.43-7.54 (4H, m)。

(6) 上記化合物 1.30 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 3 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.15 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10-2.26 (1H, m), 2.83-4.05 (16H, m), 4.43-4.77 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.54-7.72 (5H, m), 9.07 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)。

#### 実施例 225

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4- [(メチルチオ) フェニルイミノメチル] ピペラジン [実施例 224 (2) の生成物] 2.70 g 及びプロパルギルアミン 2.3 mL を 1-ブタノール 25 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 15.6 mg を加え、20 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.82gを褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.16gを用い、実施例224(4)と同様の手法により1-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン1.23gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物0.800g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.20gを白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ1.38 (4, 5H, s), 1.43 (4, 5H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.28-2.46 (5H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.90-3.16 (6H, m), 3.22 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.57-4.07 (3H, m), 4.32-4.75 (3H, m), 6.57 (1H, s), 7.27-7.53 (5H, m)。

(4) 上記化合物1.19gをエタノール3mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物0.913gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.00-2.18 (1H, m), 2.79-3.93 (16H, m), 4.42-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.58-7.72 (5H, m), 9.02 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 14.01 (1H, brs)。

#### 実施例226

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) フェナシルプロマイド4gをアセトニトリル30mLに溶解し、イソチア

ン酸ナトリウム 1.8 g を攪拌下室温で加えた。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を減圧下で留去することにより 2-イソシアナトアセトフェノン 3.53 g を白色結晶として得た。

(2) ビベラジン 3.8 g をエタノール 40 mL に溶解し、上記化合物 3.53 g の酢酸エチル 10 mL 溶液を加え、70℃で1時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-フェニル-2-(1-ビベラジニル)チアゾール 2.38 g を黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.810 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フェニル-2-チアゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.59 g を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.84-1.98 (1H, m), 2.40-2.72 (5H, m), 2.80-3.18 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.49-4.15 (7H, m), 4.38-4.80 (3H, m), 6.78 (1H, s), 7.26-7.46 (13H, m), 7.83 (2H, d, J=7.1 Hz)。

(4) 上記化合物 1.59 g をエタノール 6 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6 mL を加え、室温下 12 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.41 g を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27-2.42 (1H, m), 2.95-3.18 (3H, m), 3.37-4.18 (16H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 7.30 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.37-7.45 (3H, s), 7.87 (2H, d, J=7.1 Hz), 9.17 (1H, br s), 10.93 (1H, br s)。

## 実施例 227

3-(2S, 4S)-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アセチルベンゾニトリル 4.35 g をクロロホルム 40 mL に溶解し、臭素 1.7 mL のクロロホルム 10 mL 溶液を滴下し、室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル 40 mL に溶解し、イソチアン酸ナトリウム 2.4 g を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-イソシアナトアセチル)ベンゾニトリル 4.39 g を黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物 4.39 g 及びピベラジン 4.15 g をエタノール 70 mL に溶解し、80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]ピベラジン 1.83 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]-1-ピベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を褐色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.38-2.75 (5H, m), 2.82-3.22 (3H, m), 3.34 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.48-4.15 (7H, m), 4.38-4.81 (3H, m), 6.93 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.34 (2H, d, J=8.3 Hz)。

(4) 上記化合物 1.39 g を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-

酢酸エチル 6 mL を加え、室温下 4 日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 1.23 g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.24–2.38 (1H, m), 2.94–3.18 (3H, m), 3.35–4.14 (16H, m), 4.46–4.78 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.83 (1H, brs).

#### 実施例 228

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール 2.10 g 及びピペラジン 10.0 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃にて反応することにより 1-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン 2.67 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 0.59 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.696 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.19 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.19 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 0.863 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.02–2.22 (1H, m), 2.80–3.95 (16H, m), 4.45–4.73 (3H, m), 7.57–7.73 (5H, m), 9.04 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

#### 実施例 229

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール

—5—イル)—1—ビベラジニル]—2—ピロリジニルカルボニル}—1, 3—  
チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1—ベンジルオキシカルボニルピベラジン2.07gをジクロロメタン50mLに溶解し、室温にてシクロヘキシルイソシアネート1.20mLを加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をテトラヒドロフラン100mLに溶解し、オキシ塩化リン8.8mLを加え、18時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5mol/Lのトリアゾールのアセトニトリル溶液100mLを加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール100mLに溶解し、アジ化ナトリウム6.50gの水溶液20mLを加え、70℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1—ベンジルオキシカルボニル—4—(1—シクロヘキシル—1H—テトラゾール—5—イル)ピベラジン390mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物388mgをエタノール10mLと酢酸エチル10mLに溶解し、10%パラジウム/炭素140mgの存在下、1気圧の水素下にて2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより1—(1—シクロヘキシル—1H—テトラゾール—5—イル)ピベラジン248mgを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物248mg及び参考例12の表題化合物290mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3—{(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—[4—(1—シクロヘキシル—1H—テトラゾール—5—イル)—1—ビベラジニル]—2—ピロリジニルカルボニル}—1, 3—チアゾリジン502mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物502mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物302mgを白色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $500\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.20–1.34 (1H, m), 1.40–1.50 (2H, m), 1.64–1.88 (5H, m), 1.97–2.03 (2H, m), 2.12–2.32 (1H, m), 2.90–4.05 (16H, m), 4.25 (1H, m), 4.48–4.75 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.67 (1H, brs).

#### 実施例230

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール0.500g及びビベラジン8.47gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-ベンズイミダゾリル)ビベラジン0.086gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物86mg及び参考例12の表題化合物128mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)-1-ビベラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン203mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物203mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物94mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.72–2.16 (1H, m), 2.65–4.30 (16H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.18–7.33 (2H, m), 7.36–7.51 (2H, m), 8.95 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 13.71 (2H, brs).

#### 実施例231

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル 25 g をメタノール 200 mL とテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 3.0 g の存在下、1気圧の水素下にて20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより3,4-ジアミノベンゾニトリル 20 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.60 g を DMF 20 mL とピリジン 2 mL に溶解し、トリホスゲン 2.12 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を氷冷下で滴下し、室温にて18時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取することにより2-ヒドロキシベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 896 mg を紫色固体として得た。

(3) 上記化合物 894 mg をオキシ塩化リン 12 mL に溶解し、3時間加熱還流した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより2-クロロベンズイミダゾール-5-カルボニトリル 322 mg を白色粉末として得た。

(4) 実施例 199 (3) の生成物 345 mg を N-メチル-2-ピロリドン 6 mL に溶解し、上記化合物 182 mg と N,N-ジイソプロピルエチルアミン 180  $\mu$ L を加え 100 °C にて 17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC にて精製することにより 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 250 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 200 mg を使い、実施例 199 (5) と同様の手法により表題化合物 50 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.89-2.09 (1H, m), 2.78-4.20 (16H, m), 4.47-4.82 (3H, m),

7.51 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 10.28 (1H, brs).

### 実施例 232

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3臭化水素塩の合成

(1) 4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン 25.0 g を使い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-トリフルオロメチル-1, 2-フェニレンジアミン 21.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を実施例 231 (2) と同様の手法を使い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 3.28 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.27 g を使い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール 2.48 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 226 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を使い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 192 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 190 mg に 30% 臭化水素-酢酸溶液 10 mL を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄することにより表題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.761.96 (1H, m), 2.75-4.80 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 9.

5.9 (1H, brs), 13.02 (1H, brs).

#### 実施例 233

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 臭化水素塩の合成

(1) 4-フルオロ-2-ニトロアニリン 25.0 g を使い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン 20.1 g を茶褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.0 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズイミダゾール 2.14 g を褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.13 g を使い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロベンズイミダゾール 1.44 g を褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 174 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を使い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 66 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 66 mg を使い、実施例 232 (5) と同様の手法により表題化合物 20 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77-1.97 (1H, m), 2.88-4.20 (16H, m), 4.46-4.76 (3H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.7, 4.5 Hz), 8.97 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 13.16 (1H, brs).

#### 実施例 234

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・

### 3 臭化水素塩の合成

(1) 2-クロロベンズイミダゾール 1.05 g を DMF 10 mL に溶解し、N-クロロスクシンイミド 1.01 g を加え、60℃にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 2,5-ジクロロベンズイミダゾール 0.480 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 191 mg と実施例 199 (3) の生成物 345 mg を用い、実施例 231 (4) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 122 mg を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 110 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 表題化合物 56 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76-1.96 (1H, m), 2.70-4.87 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, brs), 9.59 (1H, brs), 13.15 (1H, brs).

### 実施例 235

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・塩酸塩の合成

(1) 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン 9.12 g を実施例 231 (2) と同様の手法を用い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 5-ニトロ-2-ヒドロキシキソベンズイミダゾール 5.69 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.69 g を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-ニトロベンズイミダゾール 2.41 g を黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.00 g およびビペラジン 4.70 g を用い、実施例 196

(1)と同様の手法で100℃にて反応することにより1-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン0.16gを橙色固体として得た。

(4)上記化合物160mg及び参考例12の表題化合物162mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン172mgを黄色固体として得た。

(5)上記化合物172mgを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物138mgを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.08-2.24 (1H, m), 2.78-4.03 (16H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 8.11 (2H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0Hz), 9.06 (1H, brs), 10.59 (1H, brs)。

#### 実施例236

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1)水素化ナトリウム(60%含有)0.288gをDMF10mLに懸濁し、2-クロロベンズイミダゾール1gを加えた。室温にて30分間攪拌後、ヨウ化メチル0.61mLを加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより2-クロロ-1-メチルベンズイミダゾール0.928gを白色粉末として得た。

(2)上記化合物0.928g及びピペラジン9.60gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン1.18gを淡黄色固体として得た。

(3)上記化合物476mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン947mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物857mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物532mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19-2.38 (1H, m), 2.89-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 3.79 (3H, s), 4.42-4.85 (3H, m), 7.34-7.47 (2H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 9.15 (1H, brs), 11.08 (1H, brs).

#### 実施例237

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-フルオロ-3-ニトロベンゾトリフロリド25gをエタノール50mLに溶解し、30%メチルアミン-エタノール溶液97.9gを氷冷下ゆっくり滴下し、室温にて40分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより4-メチルアミノ-3-ニトロベンゾトリフロリド25.5gを黄色結晶として得た。

(2) 上記化合物25.3gを用い、実施例231(1)と同様の手法により4-トリフルオロメチル-N1-メチル-1, 2-フェニレンジアミン21.9gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物21.9gを実施例231(2)と同様の手法で反応を行い、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール23.8gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物10.1gを用い、実施例231(3)と同様の手法により2

ーククロロ５－トリフルオロメチル－１－メチルベンズイミダゾール 10.5 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 5.07 g 及びピペラジン 18.6 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃にて反応することにより 1－(5－トリフルオロメチル－１－メチル－２－ベンズイミダゾリル) ピペラジン 4.87 g を白色固体として得た。

(6) 上記化合物 485 mg 及び参考例 12 の表題化合物 518 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3－{(2S, 4S)－1－tert－ブトキシカルボニル－4－[4－(5－トリフルオロメチル－１－メチル－２－ベンズイミダゾリル)－1－ピペラジニル]－2－ヒロリジニルカルボニル}－1, 3－チアゾリジン 978 mg を白色粉末として得た。

(7) 上記化合物 978 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により 表題化合物 483 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23-2.43 (1H, m), 2.97-4.15 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.77 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.94 (1H, brs) .

#### 実施例 238

3－{(2S, 4S)－4－[4－(5－フルオロ－１－メチル－２－ベンズイミダゾリル)－1－ピペラジニル]－2－ヒロリジニルカルボニル}－1, 3－チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2, 5－ジフルオロニトロベンゼン 25.4 g を用い、実施例 237 (1) と同様の手法により 5－フルオロ－2－(メチルアミノ)ニトロベンゼン 27.2 g を橙色固体として得た。

(2) 上記化合物 27.2 g を用い、実施例 231 (1) と同様の手法により 4－フルオロ－N1－メチル－1, 2－フェニレンジアミン 20.9 g を橙色固体として得た。



(3) 上記化合物 18.1 g を用い、実施例 231 (2) と同様の手法により 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズイミダゾール 0.682 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 675 mg を用い、実施例 231 (3) と同様の手法により 2-クロロ-5-フルオロ-1-メチルベンズイミダゾール 647 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 0.633 g 及びピペラジン 3.2 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃ にて反応することにより 1-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペラジン 0.77 g を淡黄色固体として得た。

(6) 上記化合物 0.76 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.80 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.40 g を白色粉末として得た。

(7) 上記化合物 1.40 g を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により 表題化合物 0.676 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.40 (1H, m), 2.85-4.14 (16H, m), 3.76 (3H, s), 4.49-4.76 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 4.3 Hz), 9.13 (1H, brs), 11.03 (1H, brs).

#### 実施例 239

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-アミノ-4-シアノフェノール 6.71 g をピリジン 100 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した。

放冷後、反応液を氷水200 mLに加え、さらに濃塩酸40 mLを加え、析出した固体を濾取することにより5-シアノ-2-メスカプトベンズオキサゾール5.62 gを灰色粉末として得た。

(2) 上記化合物5 g及びDMF 2滴を塩化チオニル20 mLに加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより2-クロロ-5-シアノベンズオキサゾール5.06 gを得た。

(3) ビベラジン4.29 gをDMF 40 mLに溶解し、上記化合物2.96 gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液に1 mol/L塩酸を加え、水層を分け取り、水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ビベラジン0.933 gを淡黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物502 mg及び参考例12の表題化合物601 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン428 mgを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物424 mgをクロロホルム10 mLに溶解し、5 mol/L塩酸-酢酸エチル5 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで洗浄することにより表題化合物302 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.94-2.26 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

実施例240

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1

ービペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・2  
塩酸塩の合成

(1) 2-ブロモ-5-ニトロアニリン 10 g を N-メチル-2-ピロリドン 50 mL に溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム 14.8 g を加え、140℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 300 mL 及び濃塩酸 10 mL を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 80 mL に溶解し、クロロホルムで洗浄後、1 mol/L 塩酸を加え、析出した固体を濾取することにより 2-メルカプト-5-ニトロベンゾチアゾール 8.43 g を橙色粉末として得た。

(2) 水素化ナトリウム (60%含有) 1.05 g を DMF 50 mL に懸濁させ、氷冷下で上記化合物 8.43 g を加えた。30 分間攪拌後、氷冷下でヨウ化メチル 2.72 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下で濃縮することにより 2-メチルチオ-5-ニトロベンゾチアゾール 4.82 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 3.33 g をエタノール 70 mL に溶解し、塩化すず (II) 14.0 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 5-アミノ-2-メチルチオベンゾチアゾール 2.54 g を赤橙色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.54 g を水 40 mL に懸濁させ、濃塩酸 3.75 mL を加えた。そこに氷冷下で亜硝酸ナトリウム 1.00 g の水 10 mL 溶液を滴下した。反応液を 20 分間攪拌後、5% 炭酸カリウム水溶液 20 mL を氷冷下滴下した。この反応液を、別途調製したシアン化銅 2.35 g とシアン化カリウム 3.44 g の水 40 mL 溶液中に氷冷下滴下した。氷冷下 1 時間攪拌後、50℃で 10 分間加熱攪拌した。反応液を水 50 mL に加え、酢酸エチルで抽出した (不溶物は濾過にて除去した)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 5-シアノ-2-メチルチオベンゾチアゾール 1.96 g を得た。

(5) 上記化合物 0.645 g 及びピペラジン 8.08 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 0.601 g を褐色固体として得た。

(6) 上記化合物 601 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 649 mg を淡橙色粉末として得た。

(7) 上記化合物 649 mg を用い、実施例 239 (5) と同様の手法により表題化合物 500 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.04-2.28 (1H, m), 2.82-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, brs), 10.51 (1H, brs) .

#### 実施例 241

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 水素化ナトリウム (60%含有) 6.15 g を DMF 120 mL に懸濁し、氷冷下 2-メチルチオ-6-ニトロベンゾチアゾール 20 g を加えた。発泡が終了した後、ヨウ化メチル 26.4 mL を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 800 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 2-メチルチオ-6-ニトロベンゾチアゾール 21.2 g を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10 g 及び塩化ナトリウム (II) 41.9 g を用い、実施例 240 (3) と同様の手法により 6-アミノ-2-メチルチオベンゾチアゾール 7.75 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.59 g、亜硝酸ナトリウム 1.00 g、シアン化銅 2.3

5 g及びシアン化カリウム3.44 gを用いて、実施例240(4)と同様の手法により6-シアノ-2-メルカプトベンゾチアゾール2.22 gを褐色固体として得た。

(4) 上記化合物2.04 g及びピペラジン8.82 gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン2.02 mgを赤褐色固体として得た。

(5) 上記化合物538 mg及び参考例12の表題化合物601 mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン526 mgを橙色粉末として得た。

(6) 上記化合物526 mgを用い、実施例239(5)と同様の手法により表題化合物394 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.30 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, brs), 10.58 (1H, brs).

#### 実施例242

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-アミノ-3-ブロモベンゾトリフロリド2.40 gをN-メチル-2-ピロリドン10 mLに溶解し、エチルキサントゲン酸カリウム3.52 gを加え、160℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水300 mLに加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより6-トリフルオロメチル-2-メルカプトベンゾチアゾール607 mgを橙色粉末として得た。

(2) 上記化合物 607 mg、水素化ナトリウム (60%含有) 155 mg 及びヨウ化メチル 241 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-トリフルオロメチル-2-メチルチオベンゾチアゾール 665 mg を茶色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.665 g 及びピベラジン 11.5 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリル) ピベラジン 0.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 560 mg 及び参考例 12 の表題化合物 532 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 477 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 477 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 403 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05-2.33 (1H, m), 2.79-3.00 (1H, m), 3.00-3.29 (2H, m), 3.29-4.30 (13H, m), 4.45-4.80 (3H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 8.34 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 243

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾール 1 g 及びピベラジン 8.63 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-メトキシベンゾチアゾリル) ピベラジン 1.22 g を淡褐色粉末として得た。

(5) 上記化合物 549 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブト

キシカルボニル-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 420 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 420 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 393 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.41 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (13H, m), 3.77 (3H, s), 4.42-4.81 (3H, m), 6.96 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.6 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.6$  Hz)。

#### 実施例 244

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-イソプロポキシアニリン 24.2 g を酢酸 300 mL に溶解し、臭素 8.25 mL と酢酸 80 mL の混合液を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-プロモ-4-イソプロポキシアニリン 10.2 g を黒褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を N-メチル-2-ピロリドン 50 mL に溶解し、エチルキサンテンゲン酸カリウム 14.2 g を加え、140°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、クロロホルムで洗浄後、濃塩酸 30 mL を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 6-イソプロポキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール 12.6 g を黒褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 11.6 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 2-クロロ-6-イソプロポキシベンゾチアゾール 9.37 g を黒色油状物として得た。

(4) 上記化合物 9.37 g 及びピベラジン 35.4 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)ピベラジン 2.8 g を黒色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.25 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-イソプロポキシ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 0.993 g を淡褐色粉末として得た。

(6) 上記化合物 933 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 749 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.20-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.28-4.12 (14H, m), 4.39-4.80 (3H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

#### 実施例 245

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-メチルチオ-5-ニトロベンゾチアゾール [実施例 240 (2) の生成物] 1.5 g 及びピベラジン 11.4 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピベラジン 1.55 g を黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 581 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実



施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン507mgを黄色粉末として得た。

(3)上記化合物507mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物243mgを黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00-2.22 (1H, m), 2.79-3.00 (1H, m), 3.00-4.30 (15H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.98 (1H, dd, J=8.7, 2.2Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 8.21 (1H, d, J=2.2Hz), 9.05 (1H, brs), 10.40 (1H, brs)。

#### 実施例246

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1)2-クロロベンゾチアゾール10gに氷冷下濃硫酸50mLを加え、さらに氷冷下濃硝酸5mLを滴下した。氷冷下1時間攪拌し、反応液を氷水600mLに加え、析出した固体を濾取し、そのものをアセトンから再結晶することにより2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール6.36gを淡黄色粉末として得た。

(2)上記化合物6.36g及びピペラジン25.8gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン1.84gを黄色粉末として得た。

(3)上記化合物581mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により、3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン664mgを黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 588 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 495 mg を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.00–2.26 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.01–4.30 (15H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例 247

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-ブロモ-4-フルオロアニリン 25 g 及びエチルキサンテン酸カリウム 42.2 g を用い、実施例 244 (2) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 1.01 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.01 g、水素化ナトリウム (60% 含有) 0.24 g、及びヨウ化メチル 373 mL を用い、実施例 236 (1) と同様の手法により 6-フルオロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 0.928 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.928 g 及びピペラジン 8.02 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン 0.627 g を淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 627 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 535 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 535 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 441 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.05–2.38 (1H, m), 2.82–4.30 (16H, m), 4.42–4.80 (3H, m), 7.17 (1H, td,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, brs), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 248

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 25 g、水素化ナトリウム (60%含有) 5.45 g 及びヨウ化メチル 8.49 mL を用い、実施例 241 (1) と同様の手法により 5-クロロ-2-メチルチオベンゾチアゾール 26.7 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 10.8 g 及びピペラジン 43.1 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)ピペラジン 10.9 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 834 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 834 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 735 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20–2.40 (1H, m), 2.89–3.20 (3H, m), 3.23–3.60 (4H, m), 3.60–4.85 (12H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, brs), 10.86 (1H, brs).

## 実施例 249

3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2, 6-ジクロロベンゾチアゾール 1 g 及びビベラジン 8.44 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ビベラジン 1.24 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 558 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 647 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 603 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.22-2.42 (1H, m), 2.90-3.21 (3H, m), 3.30-4.20 (13H, m), 4.43-4.81 (3H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, brs), 11.10 (1H, brs)。

## 実施例 250

3-[(2S, 4S)-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ビベラジン 0.714 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.37 g を淡黄色固体と

して得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.85-2.00 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.62-2.80 (4H, m), 2.83-3.22 (3H, m), 3.35 (1H, t,  $J=10.1\text{Hz}$ ), 3.40-3.52 (4H, m), 3.63-4.14 (6H, m), 4.39-4.81 (3H, m), 7.01 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.23-7.38 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )。

(2) 上記化合物 1.36g をエタノール 3.5mL に溶解し、4.1mol/L 塩酸-エタノール 3.5mL を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 0.985g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.42 (1H, m), 2.95-3.17 (3H, m), 3.2-4.2 (16H, m), 4.46-4.78 (3H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 12.40 (1H, brs)。

#### 実施例 251

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル) ビベラジン 0.918g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.23g を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (4.5H, s), 1.47 (4.5H, s), 1.88-2.04 (1H, m), 2.45-2.57 (

1H, m), 2.66-3.18 (7H, m), 3.38 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.50-4.15 (7H, m), 4.39-4.80 (3H, m), 7.11 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.49 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.66-7.78 (4H, m)。

(2) 上記化合物 1.22 g をエタノール 3 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.823 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30-2.46 (1H, m), 2.96-3.18 (3H, m), 3.3-4.2 (13H, m), 4.46-4.79 (3H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.46-7.58 (3H, m), 7.74 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.18 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.50 (1H, brs)。

#### 実施例 252

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 塩酸ヒドロキシアンモニウム 15 g を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 220 mL に溶解し、サリチル酸エチル 24 g の 1, 4-ジオキサジン 70 mL 溶液をゆっくり加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液をおよそ半分の量になるまで濃縮し、濃塩酸を加えて酸性とした。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することによりサリチルヒドロキサム酸 12 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物 12 g をテトラヒドロフラン 30 mL に懸濁し、塩化チオニル 13 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサジン 30 mL に溶解した。この溶液にトリエチルアミン 33 mL をゆっくり加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、ト

ルエンで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより 3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール 3.7 g を淡茶色粉末として得た。

(3) 上記化合物 2.0 g にピリジン 1.2 mL 及びオキシ塩化リン 2.1 mL を加え、125℃にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-クロロベンズ[d]イソキサゾール 1.7 g を茶色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.7 g 及びピベラジン 7.6 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピベラジン 0.944 g を灰色粉末として得た。

(5) 参考例 12 の表題化合物 0.900 g および上記化合物 0.734 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピベラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.5 g を白色固体として得た。

(6) 上記化合物 1.0 g を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 0.978 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19-2.35 (1H, m), 2.90-3.16 (3H, m), 3.25-3.55 (4H, m), 3.60-4.15 (10H, m), 4.47-4.75 (4H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.13 (1H, brs), 10.86 (1H, brs)

#### 実施例 253

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) サリチル酸メチル 149 g を酢酸 900 mL に溶解し、臭素 50 mL を加

え、室温にて21時間攪拌した。反応液を水10Lに加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより5-ブロモサリチル酸メチル1.75gを白色結晶として得た。

(2) 上記化合物30gを用い、実施例252(1)と同様の手法により5-ブロモサリチルヒドロキサム酸24gを白色結晶として得た。

(3) 上記化合物10gを用い、実施例252(2)と同様の手法により5-ブロモ-3-ヒドロキシベンズ[d]イソキサゾール8.6gを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物8.6gを用い、実施例252(3)と同様の手法により5-ブロモ-3-クロロベンズ[d]イソキサゾール7.4gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物7.4g及びピペラジン21gを用い、実施例189(1)と同様の手法により4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン6.5gを灰色粉末として得た。

(6) 上記化合物6.5gをテトラヒドロフラン100mL及び水酸化ナトリウム1.0gの水125mL溶液に溶解し、氷冷下でベンジルクロロホルメート3.9mLをゆっくり加え、室温にて2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ブロモ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン8.3gを淡茶色粉末として得た。

(7) 上記化合物3.0g及びシアン化亜鉛1.1gをDMF15mLに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.633gを加え、窒素雰囲気下85℃にて18時間攪拌した。反応液を2mol/Lアンモニア水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペラジン2.1gを白色固体として得た。

(8) 上記化合物1.5gをメタノール60mLに懸濁し、ギ酸アンモニウム1



． 8 g 及び 5 % パラジウム炭素 0.230 g を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4- (5-シアノ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) ピペラジンを含む混合物 1.1 g を白色固体として得た。

(9) 参考例 12 の表題化合物 904 mg および上記化合物 681 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4- (5-シアノ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 778 mg を白色固体として得た。

(10) 上記化合物 778 mg を用い、実施例 70 (2) と同様の手法により表題化合物 349 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.15-2.40 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.20 (14H, m), 4.47-4.77 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=8.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, brs), 9.11 (1H, brs), 10.65 (1H, brs) .

#### 実施例 254

3- { (2S, 4S) -4-[4- (5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) -1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 5-メトキシサリチル酸 41 g をアセトニトリル 500 mL に溶解し、ヨウ化エチル 20 mL 及び DBU 38 mL を加え、6 時間過熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 5-メトキシサリチル酸エチルを含む混合物 44 g を褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 44 g を用い、実施例 252 (1) と同様の手法により 5-メ

トキシサリチルヒドロキシム酸 3.3 g を白色結晶として得た。

(3) 上記化合物 3.3 g を用い、実施例 2.5.2 (2) と同様の手法により 3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズ [d] イソキサゾール 5.9 g を薄茶色粉末として得た。

(4) 上記化合物 5.9 g を用い、実施例 2.5.2 (3) と同様の手法により 3-クロロ-5-ヒドロキシベンズ [d] イソキサゾールを含む混合物 4.2 g を黒色油状物として得た。

(5) ピペラジン 1.9 g を 140℃ で加熱し溶解させ、上記表題化合物 4.2 g を加えた。140℃ で 1 時間攪拌後、氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチルで希釈し、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去することにより 4-(5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル) ピペラジン 804 mg を黒色固体として得た。

(6) 参考例 1.2 の表題化合物 0.900 g および上記化合物 0.804 g を用い、実施例 7.0 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-3-ベンズ [d] イソキサゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.0 g を白色アモルファス状物として得た。

(7) 上記化合物 1.0 g を用い、実施例 7.0 (2) と同様の手法により表題化合物 0.693 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.40 (1H, m), 2.90-3.19 (3H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.65-4.15 (1H, m), 4.30-4.76 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.15 (1H, brs), 10.95 (1H, brs)。

実施例 2.5.5

3- { (2S, 4S) -4-[4-(3-ベンズ[d] イソチアゾリル) -1-  
 ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・1.

#### 5 シュウ酸塩の合成

(1) 1-(3-ベンズ[d] イソチアゾリル) ビベラジン 385 mg 及び参考  
 例 12 の表題化合物 500 mg を用い、実施例 70.(1) と同様の手法により 3-  
 { (2S, 4S) -4-[4-(3-ベンズ[d] イソチアゾリル) -1-ビ  
 ベラジニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニ  
 ル} -1, 3-チアゾリジン 716 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 709 mg をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸  
 -酢酸エチル 10 mL を加え、室温下 19 時間攪拌した。析出した固体を濾取し  
 、そのものに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。  
 抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL に溶解し、シュウ酸 130  
 mg を加えた。析出した固体を濾取することにより表題化合物 150 mg を白色  
 粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.81 (1H, m), 2.78  
 -2.85 (4H, m), 2.89-3.24 (4H, m), 3.52-3.9  
 9 (7H, m), 4.43-4.74 (4H, m), 7.39-7.48 (1H  
 , m), 7.53-7.60 (1H, m), 8.01-8.09 (2H, m).

#### 実施例 258

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン)  
 -1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン

#### ・3 塩酸塩の合成

(1) 2-アミノ-3-ヒドロキシピリジン 5.51 g をピリジン 100 mL に  
 溶解し、エチルキシントゲン酸カリウム 8.82 g を加え、2 時間加熱還流した  
 。反応液を氷水 400 mL に加え、そこに濃塩酸 40 mL を加え、クロロホルム  
 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧下で濃縮することにより 1, 3-  
 オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-チオール 5.13 g を淡褐色粉末と  
 して得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 20 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮することにより 2-クロロ-1, 3-オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン 5.08 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 3.09 g 及びピベラジン 5.17 g を用い、実施例 239 (3) と同様の手法により 1-(2-オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル) ピベラジン 1.15 g を柿色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.15 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.601 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 0.635 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 635 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 293 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.02-2.30 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.48 (4H, m), 3.48-4.30 (9H, m), 4.40-4.80 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=7.8, 5.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, brs), 10.59 (1H, brs)

#### 実施例 257

3-((2S, 4S)-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル]-1-ピベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸エチル 2.00 g 及びピベラジン 19.7 g を用い、実施例 196 (1) と同様の手法で 100℃にて反応することにより 1-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)-6-イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル] ピベラジン 2.37 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.37 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.87 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル}-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 3.29 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.10 g をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 mL を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 1 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.05 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.61 (6H, s), 2.16-2.36 (1H, m), 2.90-4.80 (19H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=10 Hz), 8.10 (1H, d, J=10 Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 10.85 (1H, brs).

#### 実施例 258

3-(2S, 4S)-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル}-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル}-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン [実施例 257 (2) の生成物] 608 mg をエタノール 2 mL に溶解し、水酸化リチウム-水和物 85 mg の水 1 mL 溶液を加え、60℃にて 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて pH を 6 としクロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)]-6-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル}-1-ピペラジニル}

ー２ーピロリジニルカルボニル)ー１, ３ーチアゾリジン ５８０ｍｇを淡黄色粉末として得た。

(２) 上記化合物 ５７９ｍｇを用い、実施例 ２５７(３)と同様の手法により表題化合物 ４７７ｍｇを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (５００MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ １．５９(６H, s), ２．１１ー２．３１(１H, m), ２．８２ー４．２０(１６H, m), ４．４７ー４．７４(３H, m), ７．６４(１H, d, J=１０Hz), ８．０９(１H, d, J=１０Hz), ８．２２(１H, s), ９．０７(１H, brs), １０．６８(１H, brs), １２．８５(１H, brs)。

#### 実施例 ２５９

３ー{(２S, ４S)ー４ー[４ー(２ーメチルー４ーキノリル)ー１ービベラジニル]ー２ーピロリジニルカルボニル}ー１, ３ーチアゾリジン・３塩酸塩の合成

(１) ４ーヒドロキシー２ーメチルキノリン １０gをオキシ塩化リン ３０mLに加え、室温にて ３０分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に氷冷下飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより ４ークロロー２ーメチルキノリン １１．２gを黒色油状物として得た。

(２) 上記化合物 ５．３３g及びビベラジン ２５．８gを用い、実施例 １８９(１)と同様の手法により １ー(２ーメチルー４ーキノリル)ビベラジン ４．１９gを得た。

(３) 上記化合物 ５００mg及び参考例 １２の表題化合物 ６０１mgを用い、実施例 ７０(１)と同様の手法により ３ー{(２S, ４S)ー１ーtert-ブトキシカルボニルー４ー[４ー(２ーメチルー４ーキノリル)ー１ービベラジニル]ー２ーピロリジニルカルボニル}ー１, ３ーチアゾリジン １．１５gを淡黄色油状物として得た。

(４) 上記化合物 １．１５gを用い、実施例 １８６(２)と同様の手法により表題化合物 ０．８６３gを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20–2.42 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.91–3.20 (3H, m), 3.30–4.26 (13H, m), 4.44–4.87 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.73 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

#### 実施例 260

3-[(2S, 4R)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 5.04 g にジエタノールアミン 20 mL を加え、80℃にて19時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより4-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-トリフルオロメチルキノリン 3.40 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 1.77 g 及びトリエチルアミン 2.63 mL を酢酸エチル 100 mL に溶解し、メタンスルホンクロリド 1.28 mL を氷冷下に加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮することによりジメシレート体を油状物として得た。このものをN-メチル-2-ピロリドン 100 mL に溶解し、参考例 15 の表題化合物 2.02 g 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン 3.10 mL を加え、100℃にて15時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより3-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 0.248 g を淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物 246 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表

題化合物 101 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $500\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.40–2.50 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.59–3.95 (12H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.47–5.03 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.88–7.91 (1H, m), 8.12–8.14 (2H, m), 9.30 (1H, brs), 10.75 (1H, brs).

#### 実施例 261

3- {(2S, 4S)-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン 2.5 g 及びピペラジン 9.30 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)ピペラジン 3.04 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 619 mg 及び参考例 12 の表題化合物 601 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- {(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 458 mg を淡黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物 458 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により 表題化合物 282 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20–2.47 (1H, m), 2.90–3.20 (3H, m), 3.30–4.30 (13H, m), 4.45–4.85 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=9.0, 1.5\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

#### 実施例 262

3- {(2S, 4S)-4-[4-(2-メトキシカルボニル-4-キノリル)



—1—ビベラジニル]—2—ピロリジニルカルボニル}—1, 3—チアゾリジン  
・3塩酸塩の合成

(1) キヌレイン酸25gをオキシ塩化リン100mLに加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1, 4—ジオキサン100mLに溶解し、氷冷下アンモニア水400mLに滴下した。水500mLを加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより4—クロロキノリン—2—カルボキサミド27.3gを黒紫色固体として得た。

(2) ビベラジン12.9gをN—メチル—2—ピロリドン170mLに懸濁させ、上記化合物10.3gを加え、80℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を1mol/L塩酸150mLを加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1—(2—カルバモイル—4—キノリル)ビベラジン35.18gを淡黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物2.54g及び参考例12の表題化合物1.26gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3—{(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—[4—(2—カルバモイル—4—キノリル)—1—ビベラジニル]—2—ピロリジニルカルボニル}—1, 3—チアゾリジン2.19gを得た。

(4) 上記化合物2.19g及びイミダゾール0.551gをピリジン20mLに溶解し、反応液に氷冷下オキシ塩化リン1.51mLを滴下し、氷冷下1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3—{(2S, 4S)—1—tert—ブトキシカルボニル—4—[4—(2—シアノ—4—キノリル)—1—ビベラジニル]—2—ピロリジニルカルボニル}—1, 3—チアゾリジン0.658gを赤橙色固体として得た。

(5) 上記化合物992mgに5.6mol/L塩酸—メタノール30mLを加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基 670 mg を淡黄色油状物として得た。このものをメタノール 10 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 0.79 mL を加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物 615 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20-2.56 (1H, m), 2.82-3.20 (3H, m), 3.40-4.30 (13H, m), 4.00 (3H, s), 4.41-4.82 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, brs), 11.05 (1H, brs).

#### 実施例 263

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩

#### 酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-カルバモイル-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 262 (3) の生成物] 1.05 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 696 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.89-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.44-4.83 (3H, m), 7.73 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.89 (1H, brs).

#### 実施例 264

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-エキシカルボニル-4-キノリル)-

1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・  
3塩酸塩の合成

(1) エトキシメチレンマロン酸ジエチル 11.5 g をアニリン 50 g に滴下し、1 時間加熱還流した。生成したエタノールを常圧で留去し、残留物を 200℃ に加熱したジフェニルエーテル 750 mL 中に注ぎ、さらに 220-250℃ で 2 時間加熱攪拌した。再び生成したエタノールを常圧で留去し、反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取してヘキサンで洗浄することにより 4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチル 51.0 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 51.0 g をオキシ塩化リン 121 mL に加え、60~70℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を氷水 1 L に加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 500 mL 及び炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮することにより 4-クロロキノリン-3-カルボン酸エチル 54.2 g を淡褐色固体として得た。

(3) ビベラジン 12.9 g を DMF 100 mL に溶解し、上記化合物 11.8 g の DMF 100 mL 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水 500 mL に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮することにより 1-(2-エトキシカルボニル-4-キノリル)ビベラジン 7.92 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 3.42 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.70 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ビベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 4.57 g を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 600 mg をエタノール 20 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 10 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する

ことにより表題化合物の遊離塩基269mgを得た。これをエタノール5mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール0.42mLを加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物253mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.22-2.46 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.33-4.82 (5H, m), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 10.88 (1H, brs)

#### 実施例265

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-シアノ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン〔実施例262(4)の生成物〕658mgをクロロホルム10mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル5mLを加え、室温にて24時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物の遊離塩基435mgを得た。これをエタノール20mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール0.75mLを加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物353mgを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20-2.45 (1H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.30-4.22 (13H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.01-8.19 (2H, m), 9.17 (1H, brs), 10.71 (1H, brs)

## 実施例 266

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2-フェニルキノリン 2.50 g 及びビペラジン 8.98 g を用い、実施例 268 (1) と同様の手法により 1-(2-フェニル-4-キノリル) ビペラジン 2.72 g を得た。

(2) 上記化合物 1.01 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.77 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.75 g をメタノール 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 10 mL を加え室温下 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 0.970 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.45 (1H, m), 2.90-3.17 (3H, m), 3.28-4.00 (13H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.82 (4H, m), 7.95-8.08 (1H, m), 8.16-8.31 (3H, m), 8.50 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.15 (1H, brs), 11.06 (1H, brs).

## 実施例 267

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ビペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 臭素 2.32 mL を 5% 水酸化カリウム水溶液 190 mL に溶解し、4-クロロキノリン-2-カルボキサミド [実施例 262 (1) の生成物] 9.80 g のテトラヒドロフラン 190 mL 溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌し、続

いて80℃で1時間加熱撹拌した。反応液を濾過し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより2-アミノ-4-クロロキノリン1.98gを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物1.98g及びピベラジン19.1gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-アミノ-4-キノリル)ピベラジン1.85gを淡褐色粉末として得た。

(3) 上記化合物913mg及び参考例12の表題化合物901mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-アミノ-4-キノリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン465mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物465mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物439mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.42 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.41-4.84 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (2H, brs), 9.14 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 13.79 (1H, brs)

#### 実施例268

3-{(2S, 4S)-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピベラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピベラジン65.2gを120℃で加熱融解し、4, 7-ジクロロキノリン15.0gを加え、120℃で2.5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより1-(7-クロロ-4-キノリル)ピベラジン7.72gを得た。

(2) 上記化合物 0.87 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.00 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.65 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.64 g をメタノール 10 mL に懸濁し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 8.0 mL を加え、室温下 13 時間撹拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 1.04 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10-2.37 (1H, m), 2.84-4.00 (16H, m), 4.41-4.82 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 1.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.85 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.18 (1H, brs), 10.82 (1H, brs)。

#### 実施例 269

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-メチルアニリン 5.00 g を 75% リン酸 20 mL に溶解し、105℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、105℃で 5.5 時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メチルキノリン 1.84 g を得た。

(2) 上記化合物 1.82 g をオキシ塩化リン 8.00 mL に溶解し、70℃にて 2.5 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メチルキノリン 1.66 g を得た。

(3) 上記化合物 1.65 g 及びピペラジン 4.00 g を用いて、実施例 268

(1)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)ピペラジン1.57gを得た。

(4)上記化合物1.03g及び参考例12の表題化合物1.00gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.81gを白色粉末として得た。

(5)上記化合物1.80gを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物1.30gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.90-3.20 (3H, m), 3.25-4.25 (13H, m), 4.44-4.82 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.3, 6.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.12 (1H, brs), 10.85 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

#### 実施例270

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1)4-ヒドロキシ-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.28gをオキシ塩化リン5.0mLに溶解し、室温下にて17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムにて抽出し、減圧下で濃縮することにより4-クロロ-2, 6-ビス(トリフルオロメチル)キノリン1.17gを得た。

(2)上記化合物1.14g及びピペラジン3.29gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ピペラジン870mgを得た。

(3)上記化合物0.860g及び参考例12の表題化合物0.86gを用い、



実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 6-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ビベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアソリジン 1.55 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.54 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により表題化合物 860 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.11-2.46 (1H, m), 2.72-4.20 (16H, m), 4.35-4.89 (3H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.24 (1H, brs), 10.88 (1H, brs)。

#### 実施例 271

3-((2S, 4S)-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ビベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロ-2, 8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン 0.500 g 及びビベラジン 7.19 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]ビベラジン 0.519 g を淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物 519 mg 及び参考例 12 の表題化合物 406 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[2, 8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリル]-1-ビベラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン 631 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 547 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物 362 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.11-2.45 (1H, m), 2.86-3.20 (3H, m), 3.30-4.30 (13H, m), 4.45-4.

8.6 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 実施例 272

3-[(2S, 4S)-4-{4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-メトキシアニリン 5.00 g を 75% リン酸 20 mL に溶解し、110°C にてトリフルオロアセト酢酸エチル 7.48 g を滴下し、110°C で 4 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 0.450 g を得た。

(2) 上記化合物 450 mg を用い、実施例 270 (1) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-6-メトキシキノリン 410 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.410 g 及びピペラジン 1.32 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン 0.450 g を得た。

(4) 上記化合物 450 mg 及び参考例 12 の表題化合物 430 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 660 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 660 mg を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 290 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.34-2.54 (1H, m), 2.93-3.21 (3H, m), 3.31-4.30 (13H, m), 3.97 (3H

, s), 4.45-4.85 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=9.3, 2.7 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.18 (1H, brs), 11.84 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).

### 実施例 273

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-メトキシアニリン20.0g及びトリフルオロアセト酢酸エチル29.9gを用い、実施例269(1)と同様の手法により2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン860mgを得た。

(2) 上記化合物850mgを用い、実施例269(2)と同様の手法により4-クロロ-2-トリフルオロメチル-7-メトキシキノリン820mgを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物0.820g及びピペラジン4.00gを用い、実施例189(1)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン0.840gを得た。

(4) 上記化合物0.830g及び参考例12の表題化合物0.800gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-7-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.25gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物1.24gを用い、実施例268(3)と同様の手法により表題化合物0.900gを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.28-2.48 (1H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 3.21-3.97 (12H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.24 (1H, m), 4.44-4.83 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=9.9, 2.6 Hz), 7

． 5 1 (1H, d, J=2. 6 Hz) , 8. 0 4 (1H, d, J=9. 9 Hz) , 9. 1 6 (1H, brs) , 11. 6 9 (1H, brs) .

#### 実施例 274

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2-メトキシアニリン 10. 0 g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル 14. 5 g を用い、実施例 269 (1) と同様の手法により 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリン 2. 03 g を得た。

(2) 上記化合物 2. 00 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メトキシキノリン 1. 95 g を白色粉末として得た。

上記化合物 1. 95 g 及びピペラジン 8. 00 g を用い、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル) ピペラジン 2. 14 g を得た。

(4) 上記化合物 1. 60 g 及び参考例 12 の表題化合物 1. 01 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1. 01 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1. 01 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0. 640 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 15-2. 39 (1H, m) , 2. 80-3. 19 (3H, m) , 3. 20-4. 18 (13H, m) , 3. 99 (3H, s) , 4. 40-4. 78 (3H, m) , 7. 29-7. 33 (1H, m) , 7. 35 (1H, s) , 7. 60-7. 69 (2H, m) , 9. 14 (1H, brs) , 10. 71 (1H, brs) , 12. 61 (1H, brs) .

#### 実施例 275

3- { (2S, 4S) -4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-フルオロアニリン 10.0 g、トリフルオロアセト酢酸エチル 16.6 g 及び濃塩酸 0.1 mL をベンゼン 40 mL に溶解し、Dean-Stark 装置を備えた反応器にて 7 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮して 75% リン酸 40 mL を加え、110°C にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムにて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン 1.77 g を得た。

(2) 上記化合物 1.77 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチルキノリン 1.70 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 1.45 g、ピペラジン 0.5 g 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.751 g を DMF 25 mL に溶解し、70°C にて 6.5 時間攪拌した。反応液を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 1-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン 0.187 g を得た。

(4) 上記化合物 186 mg 及び参考例 12 の表題化合物 187 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{ (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 302 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 302 mg を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により 表題化合物 150 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23-2.48 (1H, m), 2.91-3.20 (3H, m), 3.21-3.89 (11H, m), 3.90-3.

9.9 (1H, m), 4.00-4.22 (1H, m), 4.45-4.85 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.65-7.78 (2H, m), 7.89-8.01 (1H, m), 9.16 (1H, brs), 11.02 (1H, brs).

#### 実施例 276

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロアニリン 5.00 g を 75%リン酸 20 mL に溶解し、110℃にてトリフルオロアセト酢酸エチル 8.60 g 滴下し、110℃で4時間、続いて130℃で7時間攪拌した。放冷後、水を加え、析出した固体を濾取することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 0.800 g を得た。

(2) 上記化合物 800 mg 実施例 270 (1) と同様の手法により 4, 6-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 540 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 0.54 g 及びピペラジン 1.50 g を用いて、実施例 189 (1) と同様の手法により 1-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン 0.490 g を得た。

(4) 上記化合物 480 mg 及び参考例 12 の表題化合物 460 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 740 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 730 mg を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 550 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45-2.70 (1H, m), 2.80-4.06 (14H, m), 4.39-4.78 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=2

. 7 Hz), 8.14 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.7 Hz), 9.10 (1H, brs), 10.08 (1H, brs).

#### 実施例 277

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-クロロアニリン 20.0 g を用い、実施例 275 (1) と同様の手法により 8-クロロ-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリン 3.20 g を得た。

(2) 上記化合物 3.17 g を用い、実施例 269 (2) と同様の手法により 4, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチルキノリン 2.30 g を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 2.30 g を用い、実施例 275 (3) と同様の手法により 1-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン 0.950 g を得た。

(4) 上記化合物 0.950 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-クロロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアソリジン 1.20 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 1.18 g を用い、実施例 268 (3) と同様の手法により 表題化合物 0.790 g を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.22-2.53 (1H, m), 2.90-3.23 (3H, m), 3.24-3.89 (11H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.44-4.85 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.62-7.75 (1H, m), 7.99-8.18 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 11.09 (1H, brs).

## 実施例 278

3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ブromo-1-ヒドロキシイソキノリン 1.56 g を N-メチル-2-ピロリジン 25 mL に溶解し、シアン化銅 1.56 g を加え、180℃で4時間加熱攪拌した。反応液を100℃まで放冷した後、シアン化ナトリウム 31.25 g の水溶液 125 mL に加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 4-シアノ-1-ヒドロキシイソキノリン 0.62 g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 916 mg をオキシ塩化リン 10 mL に溶解し、70℃で5時間加熱攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-クロロ-4-シアノイソキノリン 704 mg を白色固体として得た。

(3) ピペラジン 4.6 g を 140℃で加熱融解し、上記化合物 0.500 g を加え、140℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(4-シアノ-1-イソキノリル)ピペラジン 0.491 g を茶褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 252 mg 及び参考例 12 の表題化合物 300 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 494 mg を淡黄色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.87-2.02 (1H, m), 2.41-2.55 (1H, m), 2.61-2.80 (4H, m), 2.84-3.32 (3H, m), 3.35 (1H, dt, J=2.7, 10.0Hz), 3.62-



4. 16 (7H, m), 4. 40-4. 82 (3H, m), 7. 59 (1H, t, J=8. 1Hz), 7. 77 (1H, t, J=8. 1Hz), 8. 01 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 46 (1H, s)。

(5) 上記化合物490mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル2. 5mLを加え、室温下14時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールから再結晶することにより表題化合物202mgを淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 26-2. 43 (1H, m), 2. 93-4. 20 (16H, m), 4. 44-4. 78 (3H, m), 7. 74-7. 82 (1H, m), 7. 75-8. 05 (2H, m), 8. 22 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 69 (1H, s), 9. 16 (1H, brs), 10. 85 (1H, brs), 12. 65 (1H, brs)。

#### 実施例279

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-クロロ-1-ヒドロキシイソキノリン3. 63gを用い、実施例278(2)と同様の手法により1, 4-ジクロロイソキノリン3. 95gを灰色固体として得た。

(2) ピペラジン12. 6gを140℃で加熱融解し、上記化合物2. 78gを加え、110℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(4-クロロ-1-イソキノリル)ピペラジン3. 86gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物446mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-クロロ-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン596mgを白

色固体として得た。

(4) 上記化合物 592 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 10 mL に溶解し、室温下 5 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、エタノール 5 mL を加え、析出した固体を濾取することにより表題化合物 318 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32–2.46 (1H, m), 2.95–4.20 (16H, m), 4.43–4.78 (3H, m), 7.74–7.82 (1H, m), 7.90–7.97 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 10.83 (1H, brs), 12.53 (1H, brs).

#### 実施例 280

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブromo-1-イソキノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-ブromo-1-ヒドロキシイソキノリン 3.11 g を用い、実施例 278 (2) と同様の手法により 4-ブromo-1-クロロイソキノリン 3.00 g を淡褐色固体として得た。

(2) ピペラジン 6.94 g を 140℃ で加熱融解し、上記化合物 2.92 g を加え、110℃ で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより 1-(4-ブromo-1-イソキノリル) ピペラジン 2.52 g を茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 488 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ブromo-1-イソキノリル)-1-tert-ブトキシカルボニル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 753 mg を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 749 mg を 1.1 mol/L 塩酸-メタノール 6 mL に溶解

し、室温下4日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物135mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32-2.46 (1H, m), 2.97-3.19 (3H, m), 3.40-3.97 (12H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.89-7.97 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.40 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

#### 実施例281

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 4-ヒドロキシキナゾリン3.76g及びDMF2滴を塩化チオニル12mLに加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を140°Cに加熱融解したピペラジン10gに少しずつ加えた。反応液に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分け取り、そこに1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより1-(4-キナゾリニル)ピペラジン1.86gを黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物471mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン543mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物543mgを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物40mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.30 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-4.85 (18H, m) 7.66-7.8

1 (1H, m), 7.93-8.12 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.95 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例 282

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 2-アミノベンズアミド 13.6 g を 1, 4-ジオキサン 50 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 16.8 mL を氷冷下滴下した。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸 50 mL を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより 4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキナゾリン 11.9 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 5 g 及び DMF 2 滴を塩化チオニル 30 mL に加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をピペラジン 6.03 g の DMF 60 mL 溶液に加えた。室温にて 1 時間攪拌後、60℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水及びクロロホルムを加え、不溶物の濾去した。濾液の有機層を分け取り、1 mol/L 塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより 1-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)ピペラジン 3.75 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.13 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.51 g を黄色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1.51 g を用い、実施例 186 (2) と同様の手法により表題化合物の塩酸塩を得た。これに水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム